2 型糖尿病合并近期皮层下小梗死患者血糖变异性与认知功能的相关性研究

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0856

孟启哲，奚志，王铭，王洋，杨霄鹏*

基金项目：河南省医学科技攻关计划项目（项目编号：SBGJ202102177）

450003 河南省郑州市，郑州大学第二附属医院神经内科

＊ 通信作者：杨霄鹏，教授，主任医师；E-mail：yaxipe39@126.com

【摘要】 **背景** 近期皮层下小梗死（RSSI）是腔隙性脑梗死的表现形式之一，是一种常见脑部疾病，可以使许多患者走向残疾或痴呆的临床结局。但是 2 型糖尿病（T2DM）合并近期皮层下小梗死患者的梗死负荷及认知功能与血糖波动之间关系却不十分明确。**目的** 探索血糖变异性（GV）与 2 型糖尿病合并近期皮层下小梗死患者梗死负担、认知功能之间相关关系并构建风险预测模型。**方法** 记录 140 例 RSSI 合并 T2DM 患者临床基本资料并进行 72h 动态血糖检测，使用磁共振影像表现评估梗死负荷；使用蒙特利尔认知评估量表（MoCA）评估认知功能。采用多因素 Logistic 回归分析研究 RSSI 合并 T2DM 患者梗死负担及认知障碍的影响因素，并根据结果绘制受试者工作特征曲线（ROC）评价血糖变异性对 2 型糖尿病合并近期皮层下小梗死患者发生认知障碍的预测价值，构建列线图预测模型并分析预测价值。**结果** 低、高负荷组患者血糖浓度平均值的标准偏差（SD）、变异系数百分比（%CV）、目标范围内时间（TIR）有明显差异（P<0.05）。有和没有认知障碍组的 SD、%CV、TIR 有明显差异（P<0.05）。Logistic 回归分析表示，SD〔OR=4.201，95%CI（1.380,12.788），P=0.011〕、%CV〔OR=1.218，95%CI（1.096,1.354），P<0.01〕升高是 RSSI 合并 T2DM 患者梗死负担加重的危险因素；TIR〔OR= 0.866，95%CI（0.814,0.921），P<0,01〕升高则是保护因素。SD〔OR=2.947，95%CI（1.150,7.548），P=0.024〕、%CV〔OR=1.174，95%CI（1.072,1.287），P=0.001〕升高是 RSSI 合并 T2DM 患者认知障碍的危险因素；TIR〔OR= 0.954，95%CI（0.917,0.992），P=0.018〕升高则是保护因素。基于 SD、%CV、TIR 建立 RSSI 合并 T2DM 患者发生认知障碍风险的列线图预测模型。用决定曲线分析（DCA）做临床获益内部验证，结果提示该预测模型有较大临床获益。并进行内部矫正，提示实际预测结果与理想预测结果相近。绘制 SD、%CV、TIR 预测 RSSI 合并 T2DM 患者发生认知障碍的 ROC 曲线，结果显示%CV、TIR 有较大预测价值，%CV、TIR 预测 2 型糖尿病合并近期皮层下小梗死患者发生认知障碍的曲线下面积（AUC）分别是%CV: AUC 为 0.758〔95%CI（0.66,0.856），P<0.01〕,TIR: AUC 为 0.714〔95%CI（0.624,0.804），P<0.01〕。**结论** 血糖变异性与 2 型糖尿病合并近期皮层下小梗死患者梗死负担程度密切相关，与 2 型糖尿病合并近期皮层下小梗死患者发生认知功能障碍密切相关，其中%CV、TIR 对 2 型糖尿病合并近期皮层下小梗死患者发生认知功能障碍有较好的预测作用，通过改善血糖波动程度对预防近期皮层下小梗死发生，预防认知障碍发生有一定的临床价值。

【关键词】：血糖变异性；近期皮层下小梗死；脑小血管病；2 型糖尿病；葡萄糖目标范围内时间；列线图。

【中图分类号】：R743.32 R587.1

Correlation between Blood Glucose Variability and Cognitive Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Recent Small Subcortical Infarction

MENG Q Z, XI Z, WANG M, WANG Y, YANG X P*

Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province, 450003

** Corresponding author: YANG X P, chief physician; E-mail: yaxipe39@126.com*

【Abstract】: **Background** Small recent subcortical infarction (RSSI) is one of the manifestations of lacunar infarction, a common brain disease that can lead many patients to the clinical outcome of disability or dementia. However, the relationship between infarct burden, cognitive function and blood glucose fluctuation in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with RSSI is not very clear. **Objective** To explore the relationship between blood glucose variability (GV), infarction burden and cognitive function in patients with T2DM complicated with RSSI, and to build a risk prediction model. **Methods** The basic clinical data of 140 patients with T2DM complicated with

RSSI were recorded and 72-hour continuous blood glucose detection was performed. The infarct load was evaluated by magnetic resonance imaging performance; the cognitive function was evaluated by the Montreal Cognitive Assessment Scale. Multivariate logistic regression analysis was used to study the influencing factors of infarction burden and cognitive impairment in patients with T2DM complicated with RSSI, and the receiver operating characteristic curve was drawn according to the results to evaluate the effect of GV on T2DM complicated with RSSI. The predictive value of cognitive impairment in patients with infarction, and the nomogram predictive model was constructed and the predictive value was analyzed. **Results** There were significant differences in SD, %CV and TIR between low and high load groups (P<0.05). There were significant differences in SD, %CV, and TIR between the groups with and without cognitive impairment (P<0.05). Logistic regression analysis showed that SD [OR=4.201, 95%CI (1.38, 12.788), P=0.011], %CV [OR=1.218, 95%CI (1.096, 1.354), P<0.001] increased were risk factors for increased infarction burden; elevated TIR [OR= 0.866, 95%CI (0.814, 0.921), P<0.001] was a protective factor. SD〔OR=2.947, 95%CI (1.150, 7.548), P=0.024〕, %CV〔OR=1.174, 95%CI (1.072, 1.287), P=0.001〕increased were risk factors for cognitive impairment in T2DM patients with small infarcts; elevated TIR [OR= 0.954, 95%CI (0.917, 0.992), P=0.018] was a protective factor. Based on SD, %CV, and TIR, a nomogram prediction model for the risk of cognitive impairment in patients with T2DM complicated with RSSI was established. Using DCA for internal validation of clinical benefits, the results suggest that the prediction model has greater clinical benefits. And carry out internal correction, suggesting that the actual prediction result is close to the ideal prediction result. The receiver operating curve of SD, %CV, and TIR for predicting cognitive impairment in patients with T2DM combined with RSSI was drawn. The areas under the curve (AUC) of cognitive impairment in patients with RSSI were %CV: AUC was 0.758 [95% CI (0.66, 0.856), P<0.01], TIR: AUC was 0.714 [95% CI (0.624, 0.804), P<0.01]. **Conclusion** Blood glucose variability is closely related to infarction burden in patients with T2DM complicated with RSSI, and is closely related to cognitive dysfunction in patients with T2DM complicated with RSSI. The occurrence of cognitive impairment in patients with RSSI has a good predictive effect, and it has a certain clinical value in preventing the occurrence of recent small subcortical infarction and cognitive impairment by improving the degree of blood sugar fluctuation.

【Key words】: glucose variability; recent small subcortical infarction; cerebral small vessel disease; type 2 diabetes mellitus; time in range; nomogram.

卒中是世界第二大死亡原因，也是致残的主要原因[1]。缺血性卒中有不同的亚型，包括大动脉粥样硬化、心源性栓塞和脑小血管疾病(cerebral small vessel disease，cSVD)。虽然 cSVD 有多种临床和影像学表现，但腔隙性卒中(lacunar infarction，LI)是最典型的，占缺血性卒中的 20-30%[2]。腔隙性脑梗死，包含近期皮层下小梗死（recent small subcortical infarct，RSSI）和腔隙[3]。RSSI 定义为影像学上表现为近期发生的位于穿通动脉分布区的小梗死，T1WI 序列中为低信号，T2WI 和 FLAIR 序列中为高信号，轴位最大直径＜20 mm，冠状位或矢状位直径＞20 mm，DWI 序列上为高信号错误!未找到引用源。。RSSI 虽然体积较小，但它们可以使许多患者走向残疾或痴呆的临床结局，因此需要引起特别重视，因为它有 20%的复发率、25%的 5 年死亡率以及会导致血管性认知障碍等相关疾病[5]。2 型糖尿病（type 2 diabetes，T2DM）是一种常见老年疾病，虽然糖化血红蛋白(glycated hemoglobin，HbA1c)的测量被认为是评估糖尿病患者血糖控制的金标准，但该测量并未考虑血糖水平的波动，即血糖变异性(glucose variability, GV)[6]。血糖变异性是血糖波动的原因，被认为是血糖健康的敏感指标，由于连续血糖监测(continuous blood glucose monitoring，CGM)技术的进步，它已成为一种现成的评估工具[7]。CGM 技术允许进一步了解每日波动和每日葡萄糖浓度变化。血糖变异性测量包括血糖浓度平均值的标准偏差(the standard deviation of the average blood glucose concentration，SD)、变异系数百分比(the percentage of coefficient of variation，%CV)、最大血糖波动幅度（the largest amplitude of glucose，LAGE）以及近年来

新发现的指标：血糖范围内时间(the blood glucose in range，TIR)，作为血糖控制的结果测定。RSSI 和 T2DM 均为人群中常见疾病，近年来，有研究表示血糖变异程度会影响老年 2 型糖尿病患者认知功能[8]，既往研究也表明血糖变化对小动脉病理改变有影响[9]，这提示我们血糖变异程度可能对 RSSI 合并 T2DM 患者梗死负荷以及发生认知功能障碍有着密切关联，但是关于 GV 对 RSSI 合并 T2DM 患者的梗死严重程度以及发生认知功能障碍之间关系的研究却知之甚少。如果能了解 GV 与 RSSI 合并 T2DM 患者认知功能之间存在的关系，则可以更容易地识别高危人群，判断病情严重程度及预后。因此，本研究的目的是调查 GV 与 RSSI 合并 T2DM 患者梗死负担、认知功能之间的相关关系，并建立有临床意义的风险预测模型，为RSSI 合并 T2DM 患者发生认知功能障碍找到具有特异性、敏感性并且易于临床早期诊断的指标，便于临床医生可以尽早制定有效预防策略及治疗措施。

1 资料与方法

1.1 一般资料收集

回顾性筛选 2021 年 1 月至 2022 年 6 月就诊于郑州大学第二附属医院的 2 型糖尿病合并近期皮层下小梗死患者 140 例为研究对象。根据影像学表现将其分为梗死高负荷组（梗死灶>1，45 例）和低负荷组（梗死灶=1,95 例）[10]；根据是否发生认知功能障碍分为：认知功能障碍组（36 例）和认知功能正常组（104 例）。纳入标准：（1）符合《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 年版)》制定的 2 型糖尿病诊断标准[0]。（2）符合《中国脑小血管病诊治专家共识 2021》中 RSSI 诊断标准[12]。（3）入院行常规抽血化验检查并进行 72h 血糖监测。（4）入院行头颅磁共振检查。（5）年龄 >18 岁。排除标准：（1）有颅内感染、大面积脑梗死、脑出血、肿瘤、外伤等其它颅内疾患；（2）临床基线资料不完整；（3）合并严重的传染性、免疫性疾病；（4）合并重要器官结构或功能损伤；（5）未签署知情同意书。本研究经郑州大学第二附属医院医学伦理委员会审核批准（伦理批件号：2022031）。

所有入组本次研究的患者均记录以下资料: 蒙特利尔认知（Montreal Cognitive Assessment，MoCA）评分、体质指数（Body Mass Index，BMI）、高血压史、冠心病史、年龄、性别、空腹血糖、血脂、同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy)、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c)、C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP)、吸烟史（累计 12 个月以上，>5 支 /d）和饮酒史（摄入酒精含量>50 g/d，累计半年以上）等。

1.2 血糖变异性评定

患者入院后行持续葡萄糖监测（CGM）72h，计算 GV 评估指标，包括：血糖浓度平均值的标准偏差（SD)、变异系数百分比(%CV)、最大血糖波动幅度（LAGE）和葡萄糖目标范围内时间（TIR），%CV =血糖标准差/血糖均值×100%；LAGE=血糖最大值与最小值间差值，葡萄糖 TIR 定义为 72 h 内葡萄糖在目标范围内（3.9~7.8mmol/L）时间所占的百分比。

1.3 梗死负荷评估

所有入选患者均完成头部磁共振检查，RSSI 被定义为影像学上表现为近期发生的位于穿通动脉分布区的小梗死，T1WI 序列中为低信号，T2WI 和 FLAIR 序列中为高信号，轴位最大直径＜20 mm，冠状位或矢状位直径＞20 mm，DWI 序列上为高信号。根据梗死灶数目分为高负荷组（梗死灶>1）和低负荷组（梗死灶=1)。评估由 2 名神经内科医生进行，不一致时，两人协商判定。

1.4 认知功能评估

所有入选患者均完成蒙特利尔（MoCA）认知评估评分，总分数在 26 分以下定义为认知障碍患者；分数在 26 分及以上定义为正常。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析，符合正态分布的计量资料以（x±s）表示，两组间比较采用 t 检验；非正态分布的计量资料以 M（P25，P75）表示，两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；计数资料的分析采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析探究 RSSI 合并 T2DM 患者梗死负担及认知功能的影响因素。利用 R 4.2.1 软件包，建立血糖变异性指标对 RSSI 合并 T2DM 患者认知障碍的列线图预测模型，同时行内部校正分析，并对模型通过使用决定曲线(decision curve analysis,DCA)进行临床获益验证，并绘制受试者工作特征（ROC）曲线评估 GV 各指标对 RSSI 合并 T2DM 患者发生认知障碍的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床指标比较

RSSI 梗死负担低危和高危两组患者高血压病史、冠心病史、年龄、血脂、吸烟史、饮酒史、空腹血糖、Hcy、

CRP、BMI 比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。GV 相关指标中高梗死负荷组的 SD、%CV 高于低梗死负荷组，TIR 则低于低梗死负荷组，差异均有统计学意义（P<0.05），见表 1。比较认知功能障碍两组患者的 GV 指标，发现认知障碍组 SD、%CV 高于认知正常组，TIR 低于认知正常组，差异均有统计学意义（P<0.05），见表 2。

表 1　RSSI 梗死负荷的临床资料比较

Table 1　Comparison of clinical data of RSSI infarct burden

指标	低负荷组	高负荷组	检验统计量值	P 值
年龄 [M（P25，P75），岁]	65(57,73)	70(63,75)	-1.804	0.071
性别（男/女）	52/43	23/22	0.161a	0.688
空腹血糖 [M（P25，P75），mmol/l]	5.42(4.94,6.2)	5.63(5.07,7.53)	-1.638	0.101
甘油三酯[M（P25，P75），mmol/l]	1.61(1.23,1.88)	1.57(1.36,1.86)	-0.422	0.673
总胆固醇（ $\bar{x}$±s, mmol/l)	3.87±0.9	3.65±1.12	1.18b	0.242
高密度脂蛋白（ $\bar{x}$±s, mmol/l)	1.63±0.78	1.89±1.11	-1.41b	0.163
低密度脂蛋白（ $\bar{x}$±s, mmol/l)	2.25±0.65	2.08±0.83	1.231b	0.222
糖化血红蛋白 [M（P25，P75）,%])	8.13(7.14,9.65)	8.76(7.3,9.72)	-0.814	0.416
同型半胱氨酸 [M（P25，P75）umol/l]	10.6(8.3,13.55)	10.7(9.1,13.7)	-0.768	0.442
CRP [M（P25，P75）mg/l])	2.44(0.8,4.58)	2.83(1.1,5.91)	-1.068	0.286
高血压病（n，%）	31(32.6%)	21(46.7%)	2.576a	0.108
冠心病（n，%）	20(21.1%)	12(26.7%)	0.546a	0.460
吸烟史（n，%）	16(16.8%)	10(22.2%)	0.584a	0.445
饮酒史（n，%）	17(17.9%)	11(24.4%)	0.819a	0.366
BMI（ $\bar{x}$±s，kg/m^2）	24.76±2.81	25.39±2.26	-1.31b	0.192
SD ($\bar{x}$±s, mmol/l)	2.8±0.37	3.15±0.59	-3.664b	<0.001
CV([M（P25，P75），%)	26.37(21.77,29.02)	31.17(26.51,36.85)	-4.897	<0.001
LAGE([M（P25，P75）,mmol/l)	9.95(6.18,12.35)	10.51(6.75,13.36)	-1.064	0.287
TIR([M（P25，P75）,%)	60(49.27,72.38)	42.7(35.4,51.21)	6.588	<0.001

注：a 表示 χ^2 值，[b]表示 t 值，余检验统计量值为 Z 值；BMI=体质指数，CRP=C 反应蛋白。SD=血糖标准差，LAGE=最大血糖波动幅度，CV=血糖变异系数，TIR=目标范围内时间

表 2　不同认知功能组患者血糖变异性指标比较

Table 2　Comparison of blood glucose variability indicators in patients with different cognitive function groups

组别	例数	SD	%CV	LAGE	TIR
认知障碍组	36	3.15±0.53	30.95(27.71,36.72)	10.3(6.42,13.51)	47.78(37.52,53.82)
认知正常组	104	2.83±0.43	26.37(21.81,29.28)	10.11(6.3,12.4)	56.28(46.03,70.76)
统计量值		-3.643	-4.613	-0.486	3.829
P 值		0.001	<0.001	0.627	<0.001

注：SD=血糖标准差，%CV=血糖变异系数，LAGE=最大血糖波动幅度；TIR=目标范围内时间

2.2　多因素 Logistics 回归分析　分别以 RSSI 合并 T2DM 患者梗死负荷、认知障碍程度为因变量（赋值：是 =1，否 =0），以 SD（赋值：实测值）、%CV（赋值：实测值）及葡萄糖 TIR（赋值：实测值）为自变量行多因素 Logistic 回归分析，结果显示， SD、%CV 升高是 RSSI 合并 T2DM 患者梗死高负荷以及发生认知功能障碍的独立危

险因素（*P*<0.05）。葡萄糖 TIR 升高是RSSI 合并T2DM 患者高梗死负荷以及发生认知功能障碍的保护因素（*P*<0.05），见表 3、表 4。

表 3　RSSI 合并 T2DM 患者梗死负荷的影响因素的多因素 logistic 回归分析

Table 3　Multivariate logistic regression analysis of the influencing factors of infarct burden in patients with RSSI and T2DM

因素	β	标准误差	瓦尔德	*P* 值	*OR* 值	95%CL
SD	1.435	0.568	2.527	0.011	4.201	[1.380,12.788]
%CV	0.197	0.054	3.659	<0.001	1.218	[1.096,1.354]
TIR	-0.144	0.031	-4.583	<0.001	0.866	[0.814,0.921]

注：SD=血糖标准差，%CV=血糖变异系数，TIR=目标范围内时间

表 4　RSSI 合并 T2DM 患者认知障碍的影响因素的多因素 logistic 回归分析

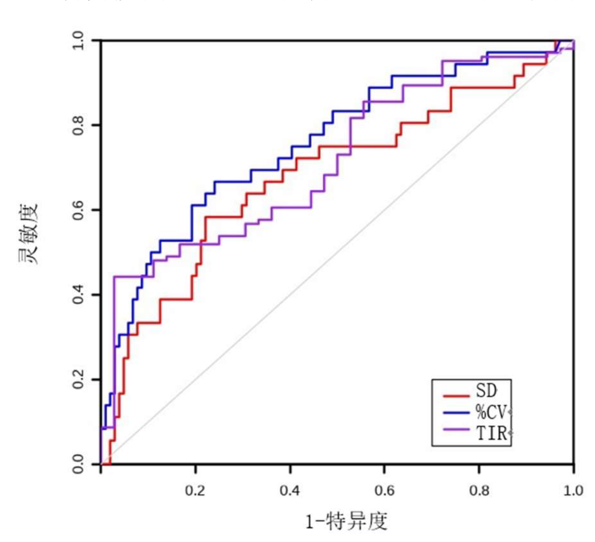
Table 4　Multivariate logistic regression analysis of the influencing factors of cognitive impairment in patients with RSSI and T2DM

因素	β	标准误差	瓦尔德	*P* 值	*OR* 值	95%CL
SD	1.081	0.48	2.252	0.024	2.947	[1.150,7.548]
%CV	0.161	0.047	3.437	0.001	1.174	[1.072,1.287]
TIR	-0.047	0.02	-2.36	0.018	0.954	[0.917,0.992]

注：SD=血糖标准差，%CV=血糖变异系数，TIR=目标范围内时间

2.3　GV 各项指标对 RSSI 合并 T2DM 患者发生认知功能障碍的预测价值

基于 SD、%CV、TIR 绘制发生认知功能障碍的 ROC 曲线（图 1），从中可判断 SD 预测 RSSI 合并 T2DM 患者认知障碍的 AUC 为 0.68〔95%CI（0.574,0.786），*P*=0.001〕，最佳截断值为 3.100，灵敏度为 58.3%，特异度为 77.9%；%CV 预测的 AUC 为 0.758〔95%CI（0.66,0.856），*P*<0.01〕，最佳截断值为 29.485，灵敏度为 66.7%，特异度为 76.0%。TIR 预测的 AUC 为 0.714〔95%CI（0.624,0.804），*P*<0.01〕，最佳截断值为 60.5，灵敏度为 97.2%，特异度为 44.2%。表明%CV 和 TIR 对于预测 RSSI 合并 T2DM 患者发生认知功能障碍有较好预测价值。



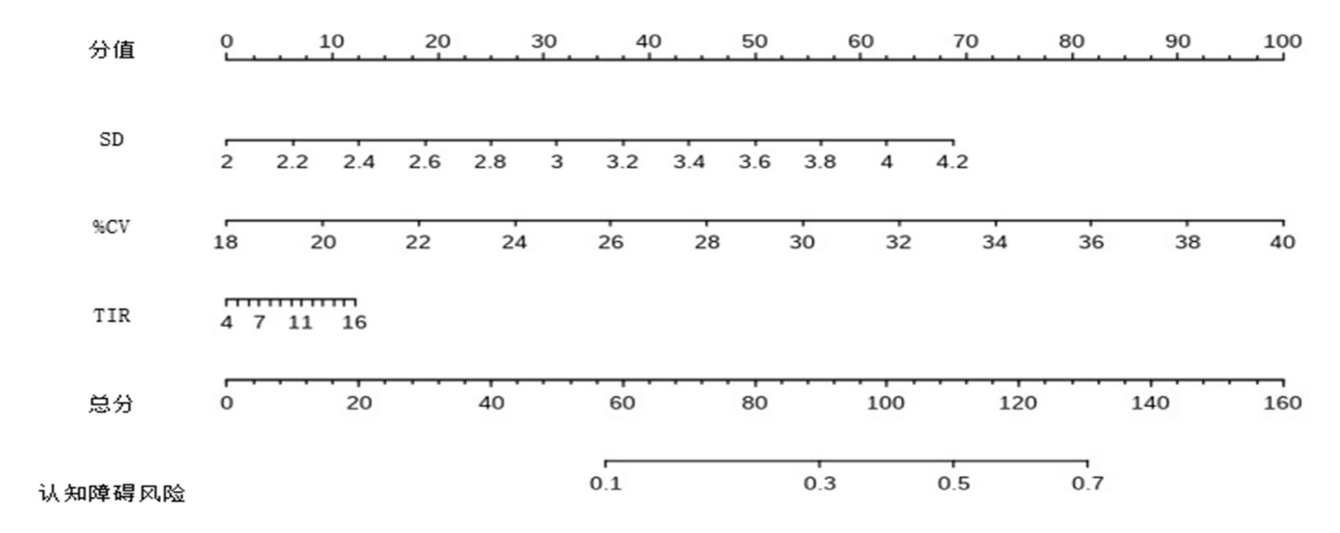
注：SD=血糖标准差,%CV=血糖变异系数，TIR=目标范围内时间

图 1　SD、%CV、TIR 预测腔 RSSI 合并 T2DM 患者发生认知障碍的 ROC 曲线

Figure 1　ROC curve of SD, %CV and TIR in predicting cognitive impairment in patients with RSSI and T2DM

2.4　RSSI 合并 T2DM 患者认知功能障碍的列线图预测模型的建立及临床获益检验

基于 SD、%CV、TIR 建立 RSSI 合并 T2DM 患者发生认知功能障碍的列线图预测模型，见图 2。对该模型行 DCA 临床获益验证，结果证实有较大临床获益，说明该模型具有较好的临床预测价值，见图 3。对预测模型进行内部校准，提示实际预测结果与理想预测结果相近，见图 4。



注：SD=血糖标准差,%CV= 血糖变异系数，TIR=目标范围内时间

图 2　预测 RSSI 合并 T2DM 患者认知功能障碍风险的列线图模型

Figure 2　Nomogram model for predicting the risk of cognitive impairment in patients with RSSI and T2DM

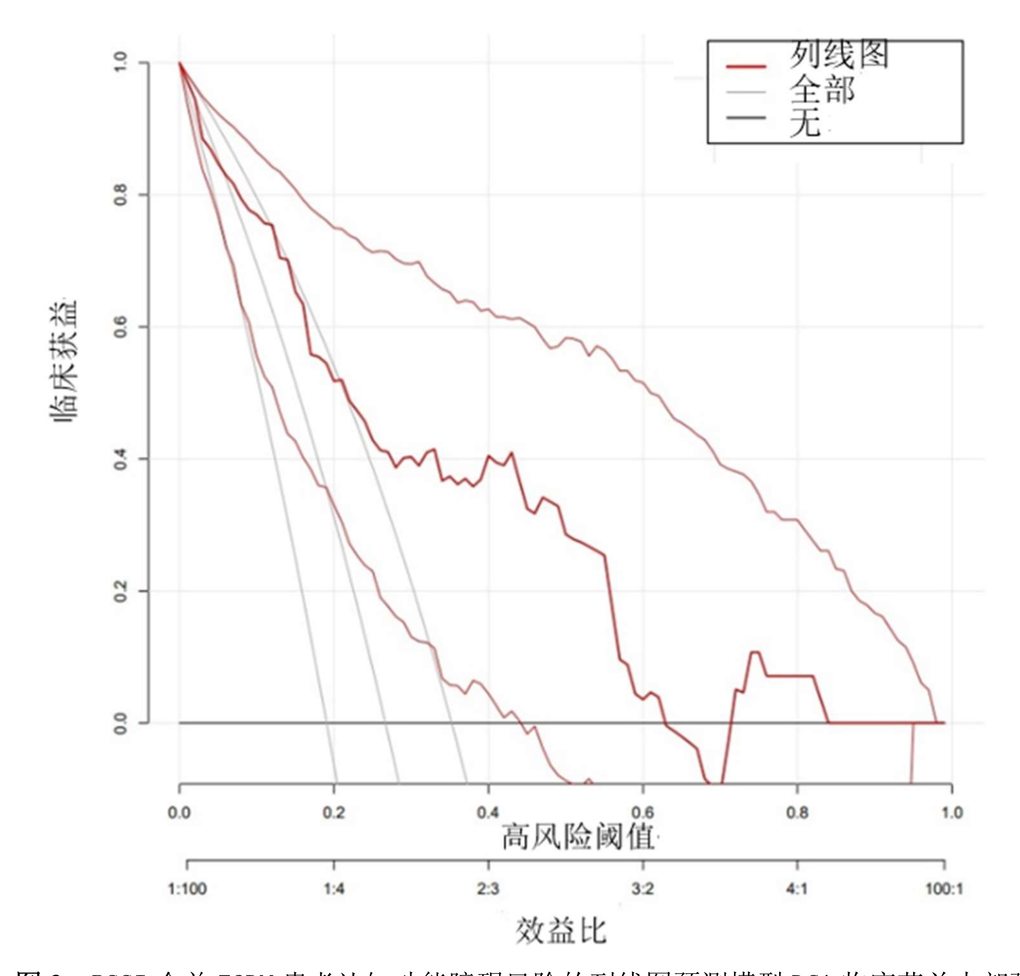


图 3　RSSI 合并 T2DM 患者认知功能障碍风险的列线图预测模型 DCA 临床获益内部验证

Figure 3　Internal validation of the DCA clinical benefit of the nomogram prediction model for the risk of cognitive impairment in patients with RSSI and T2DM

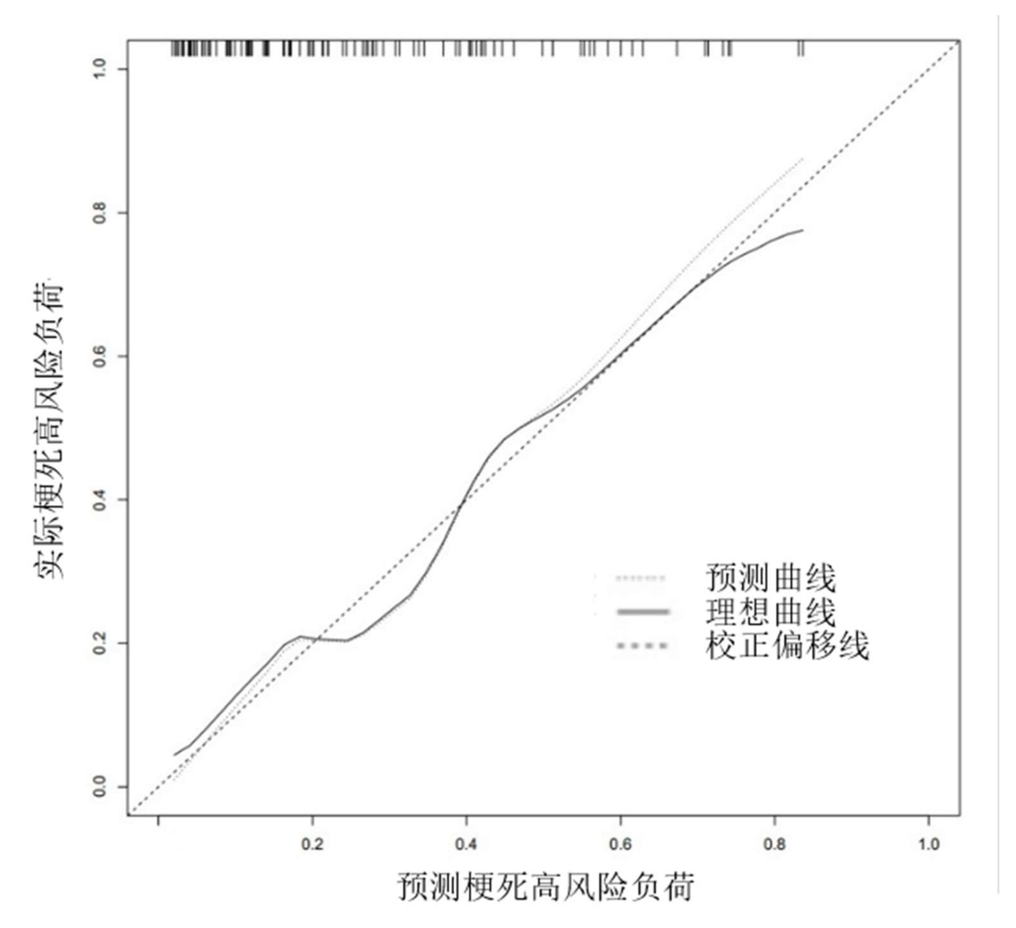


图 4　RSSI 合并 T2DM 患者认知功能障碍风险的列线图预测模型内部校准

Figure 4　Internal calibration of the risk prediction model for cognitive impairment in patients with lacunes complicated with T2DM

3　讨论

根据既往研究结果，RSSI 严重程度与多种因素有关，但具体机制尚不十分明确。目前研究认为，RSSI 主要发病机制为内皮功能障碍和血脑屏障破坏[2]。RSSI 可能是由于大脑动脉粥样硬化和内皮功能障碍所致[13]，局部血栓形成并叠加在动脉粥样硬化斑块上，血栓从穿通动脉的近端向远端或远端向近端扩散，以及侧支发生逐渐闭塞[14]。并且内皮功能障碍可能是 RSSI 最重要的原因[15]。血管内皮可以调节血管张力，参与炎症反应，并参与血管壁形成[16]。其功能障碍则反映了其向促进血管收缩、促凝、促炎和增加血管厚度方向的转变[17]。内皮损害引起血管结构和功能损伤，使血管壁变得渗漏和发炎。血管壁自动调节功能也会由此受损，使血管无法扩张，从而灌注减少[18]。正常管壁结构会逐步被结缔组织取代，管壁变厚，结局是管腔狭窄、形成血栓和导致血管闭塞[17][19]。GV 是指全天以及不同日子但同时发生的血糖水平波动。它包括当日血糖升高、高血糖和低血糖发作[20]。TIR 作为一个方便直观,容易理解和测量的新指标,有证据表明其可以预测糖尿病长期并发症的风险[21][22]。根据世界各地进行的各种研究，糖尿病并发症的发生可归因于高血糖、血糖异常和血糖水平波动。既往有研究表明 GV 与动脉僵硬有密切关联[9]。还有一项中国台湾的队列研究显示，GV 与缺血性脑卒中风险呈正向关[23]。这些研究都提示，血糖波动性改变可能影响了 RSSI 的病理进展过程。既往 Xia 等研究证实血糖变异性大的 T2DM 患者认知功能更加衰退[8]。提示 GV 可能会影响 RSSI 合并 T2DM 患者的认知功能。本研究结果显示 GV 是 RSSI 合并 T2DM 患者梗死负荷增加的危险因素，同时 GV 的增高会加重 RSSI 合并 T2DM 患者发生认知功能障碍的风险。这提示可以通过检测入院时 RSSI 合并 T2DM 患者 GV 程度，判断其是否会增加梗死负担，以及是否会增加出现认知障碍的风险，通过早发现、早治疗以预防 RSSI 的发生、发展或减轻其严重程度、改善预后，避免认知功能损伤，通过调节血糖波动实现糖尿病个体血糖稳态以减轻与之相关的整体并发症，这在临床上可能具有重要意义。

尽管 GV 在 RSSI 合并 T2DM 患者的发病机制中发挥的作用仍不十分清楚。但先前研究表示，血糖变异性在动脉内皮功能障碍和动脉粥样硬化的发生和发展中起着重要作用，高血糖和低血糖的发作都会损伤脑结构。首先，高血糖症可导致脑血流动力学的变化。有研究发现，与血糖正常的大鼠相比，高血糖大鼠的半球脑血流量

减少多达 37%[24]。其次血管舒张的主要影响物质内皮一氧化氮合酶，其表达随着高血糖环境而降低[25]。并且高血糖与核因子 κB 以及活性氧的表达增加有关，会刺激炎性细胞因子的产生、炎性细胞功能和内皮损伤，这些因素最终导致损伤和梗塞面积增加[26][27]。同时，低血糖症也是能够加重脑缺血的因素。有研究证实即使是单次严重低血糖或更轻微程度的低血糖也被发现与缺血性卒中患者总体死亡率增加独立相关[28]。在低血糖的环境下（禁食诱导或胰岛素诱导），遭受缺血的脑细胞显示出能量代谢受损和氧化应激暴露增加[29]。由此可看出高血糖和低血糖都会加重颅脑损伤，但重要的是，也高度表明其他更动态的血糖控制指标，如GV，可以更准确地预测 RSSI 合并 T2DM 患者的梗死负荷并成为合适的治疗目标。GV 对 RSSI 梗死负荷的影响可能是因为 GV 升高导致氧化应激，引发过氧化物激增，导致动脉粥样硬化，损伤血管内皮细胞，从而导致急性脑梗死形成[30]。其次 GV 升高还可导致炎症因子和巨噬细胞对血管内皮细胞吸附力增强，加重内皮功能障碍[31]。最后,GV 较高的人群同时患有其他致病因素比如高血压、胰岛素抵抗等，这些合并危险因素的存在使脑血管事件的发生风险提高。GV 影响认知功能的作用机制可能是当上述病理改变损伤到到海马、小脑、大脑额叶等认知功能区的脑细胞时，引起认知能力下降。由于血糖变异性导致的皮层下梗死导致基底节和背外侧前额叶皮质的网络连接中断病变切断了皮质下某些结构与前额叶皮质、额叶皮质和扣带回之间的纤维联系，进而抑制了额叶皮质中与认知相关的一些功能[32]。同时脑血管结构的破坏，还会引起脑血管自动调节功能紊乱，并可导致淀粉样血管病的发生，进而不断降低患者认知功能，导致认知功能障碍发生[33]。

相较于既往研究，本研究用 SD、%CV、LAGE、TIR 作为 GV 的检测指标，可以更加全面、有效地描述患者 GV 程度。通过统计学分析证实了 GV 与 RSSI 合并 T2DM 患者梗死负荷及认知功能之间的存在密切关系。并且建立 GV 指标与 RSSI 合并 T2DM 患者发生认知障碍的列线图预测模型，能简洁、直观地反映预测 RSSI 合并 T2DM 病患者发生认知障碍的风险与各项危险因素间的关系。

本研究也有一定的局限性：首先，本研究为回归性、单个中心研究，纳入样本量偏少，可能存在选择偏倚。其次，本次 GV 相关指标的计算主要依靠入院单次抽血化验检测，相对准确度可能稍低，可能存在系统误差，导致结果产生偏倚。最后，该预测模型仅进行内部数据验证，缺乏外部验证结果。

综上所述，GV 与 RSSI 合并 T2DM 患者梗死负荷之间具有密切联系。对 RSSI 合并 T2DM 患者发生认知障碍密切相关。临床中通过对 RSSI 合并 T2DM 患者 GV 指标进行早期判断，增加对梗死严重程度及预后的早期识别，并通过改善 GV 可能是预防 RSSI 发生、发展的潜在方法，通过观察%CV、TIR 等指标的变化，对患者认知功能障碍的发生、发展也起到一定的预测作用。通过加强对危险因素的管理，对减慢梗死灶的发展或减轻其严重程度，改善预后都具有积极意义。

作者贡献：孟启哲提出总体研究目标，设计研究方案和模型设计；杨霄鹏对实验进行可行性分析，进行审核和监督；王铭、王洋进行临床数据收集；孟启哲、王洋进行数据统计学处理分析；孟启哲、奚志负责论文初稿撰写；杨霄鹏负责论文最终稿的审查、修订及质量控制；所有作者确定论文最终稿。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] REGENHARDT R W, DAS A S, STAPLETON C J, et al. Blood pressure and penumbral sustenance in stroke from large vessel occlusion. Front Neurol. 2017 Jul 3;8:317. doi: 10.3389/fneur. 2017.00317.

[2] CAPLAN L R. Lacunar infarction and small vessel disease: pathology and pathophysiology. J Stroke. 2015 Jan;17(1):2-6. doi: 10.5853/jos.2015.17.1.2.

[3] WARDLAW J M, SMITH E E, BIESSELS G J, et al. Standards for reporting vascular changes on neuroimaging (strive v1). neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. Lancet Neurol. 2013 Aug;12(8):822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.

[4] REGENHARDT R W, DAS A S, LO E H, et al. Advances in understanding the pathophysiology of lacunar stroke: a review. JAMA Neurol. 2018 Oct 1;75(10):1273-1281. doi: 10.1001/jamaneurol. 2018.1073.

[5] NORRVING B. Long-term prognosis after lacunar infarction. Lancet Neurol. 2003 Apr;2(4):238-45. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00352-1.

[6] UMPIERREZ G E, P KOVATCHEV B. Glycemic variability: how to measure and its clinical implication for type 2 diabetes. Am J Med Sci. 2018 Dec;356(6):518-527. doi: 10.1016/j.amjms.2018.09.010.

[7] SPARKS J R, KISHMAN E E, SARZYNSKI M A, et al. Glycemic variability: Importance, relationship with physical activity, and the influence of exercise. Sports Med Health Sci. 2021 Oct 11;3(4):183-193. doi: 10.1016/j.smhs.2021.09.004.

[8] TANG X, XIAO X, YIN J, et al. An assessment of the relationship between structural and functional imaging of cerebrovascular disease and cognition-related fibers. Comput Math Methods Med. 2020 Jan 20;2020:4347676. doi: 10.1155/2020/4347676.

[9] ZHANG Y, WU S, LI M, et al. Long-term glycemic variability is associated with arterial stiffness in chinese adults. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Sep 16;12:711540. doi: 10.3389/fendo.2021.711540.

[10] 车艺玮,苗延巍,蒋玉涵,等.系统性红斑狼疮患者脑小血管病变的 MRI 初步研究[J].中国临床医学影像杂志,2020,31(04):234-237+247.

CHE Y W, MIA Y W, JIANG Y H, et al. (2020). A preliminary study of MRI of cerebral small vessel lesions in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Chinese Journal of Clinical Medical Imaging, 2020, 31(04): 234-237+247.

[11] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南（2017 年版）[J]．中国实用内科杂志，2018，38（4）：292-344. DOI：10.19538/j.nk2018040108.

CHINESE DIABETES SOCIETY. Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China（2017 edition）[J]. Chinese Journal of Practice Internal Medicine，2018，38（4）292-344. doi：10.19538/j.nk2018040108.

[12] 胡文立,杨磊,李譞婷,等.中国脑小血管病诊治专家共识 2021[J].中国卒中杂志,2021,16(07):716-726.

HU W L, YANG L, LI X T, et al. Expert consensus on diagnosis and treatment of cerebral small vessel disease in China 2021[J]. Chinese Journal of Stroke, 2021,16(07):716-726.

[13]ZOU X D, CHUNG Y C, ZHANG L, et al. Middle cerebral artery atherosclerotic plaques in recent small subcortical infarction: a three-dimensional high-resolution MR study. Biomed Res Int. 2015;2015:540217. doi: 10.1155/2015/540217. Epub 2015 Oct 11.

[14] NAGAKANE Y, NARITOMI H, OE H, et al. Neurological and MRI findings as predictors of progressive-type lacunar infarction. Eur Neurol. 2008;60(3):137-41. doi: 10.1159/000144084.

[15] WARDLAW J M, SMITH C, DICHGANS M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. Lancet Neurol. 2013 May;12(5):483-97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.

[16] WARDLAW J M, DOUBAL F N, VALDES-HERNANDEZ M, et al. Blood-brain barrier permeability and long-term clinical and imaging outcomes in cerebral small vessel disease. Stroke. 2013 Feb;44(2):525-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.669994.

[17] POGGESI A, PASI M, PESCINI F, et al. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: A review. J Cereb Blood Flow Metab. 2016 Jan;36(1):72-94. doi: 10.1038/jcbfm.2015.116.

[18] GIWA M O, WILLIAMS J, ELDERFIELD K, et al. Neuropathologic evidence of endothelial changes in cerebral small vessel disease. Neurology. 2012 Jan17;78(3):167-74. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182407968.

[19] BAGI Z, BRANDNER D D, LE P, et al. Vasodilator dysfunction and oligodendrocyte dysmaturation in aging white matter. Ann Neurol. 2018 Jan;83(1):142-152. doi: 10.1002/ana.25129.

[20] GORST C, KWOK C S, ASLAM S, et al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. Diabetes Care. 2015;38(12):2354-2369. doi:10.2337/dc15-1188.

[21] BECK R W, BERGENSTAL R M, RIDDLESWORTH T D, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. Diabetes Care. 2019;42(3):400-405. doi:10.2337/dc18-1444.

[22] AGIOSTRATIDOU G, ANHALT H, BALL D, et al. Standardizing clinically meaningful outcome measures beyond hba1c for type 1 diabetes: a consensus report of the american association of clinical endocrinologists, the american association of diabetes educators, the american diabetes association, the endocrine society, jdrf international, the leona m. and harry b. helmsley charitable trust, the pediatric endocrine society, and the t1d exchange. Diabetes Care. 2017;40(12):1622-1630. doi:10.2337/dc17-1624.

[23] LIN C C, YANG C P, LI C I, et al. Visit-to-visit variability of fasting plasma glucose as predictor of ischemic stroke: competing risk analysis in a national cohort of Taiwan Diabetes Study. BMC

Med. 2014;12:165. Published 2014 Sep 26. doi:10.1186/s12916-014-0165-7.

[24] QUAST M J, WEI J, HUANG N C, et al. Perfusion deficit parallels exacerbation of cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats. J Cereb Blood Flow MetabOff J Int Soc Cereb Blood Flow Metabol. 1997;17(5):553–9.

[25]DING Y, VAZIRI N D, COULSON R, et al. Effects of simulated hyperglycemia, insulin, and glucagon on endothelial nitric oxide synthase expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 279(1): E11-E17. doi:10.1152/ajpendo.2000.279.1. E11.

[26] SUH S W, SHIN B S, MA H, et al. Glucose and NADPH oxidase drive neuronal superoxide formation in stroke. *Ann Neurol*. 2008;64(6):654-663. doi:10.1002/ana.21511.

[27] BÉMEUR C, STE-MARIE L, DESJARDINS P, et al. Dehydroascorbic acid normalizes several markers of oxidative stress and inflammation in acute hyperglycemic focal cerebral ischemia in the rat. Neurochem Int. 2005;46(5):399-407. doi:10.1016/j.neuint.2004.11.007.

[28] KRINSLEY J S, GROVER A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. Crit Care Med. 2007;35(10):2262-2267. doi:10.1097/01.CCM.0000282073.98414.4B.

[29] CHANG Y S, PARK W S, KO S Y, et al. Effects of fasting and insulin-induced hypoglycemia on brain cell membrane function and energy metabolism during hypoxia-ischemia in newborn piglets. Brain Res. 1999;844(1-2):135-142. doi:10.1016/s0006-8993(99)01940-x.

[30] CERIELLO A, ESPOSITO K, PICONI L, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. Diabetes. 2008;57(5):1349-1354. doi:10.2337/db08-0063.

[31] CERIELLO A, IHNAT M A. 'Glycaemic variability': a new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting. Diabet Med. 2010;27(8):862-867. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.02967.

[32] YOON C W, SEO S W, PARK J S, et al. Cerebellar atrophy in patients with subcortical-type vascular cognitive impairment. Cerebellum. 2013 Feb;12(1):35-42. doi: 10.1007/s12311-012-0388-0.

[33] QI Q, YI T, JIA J P. P1‐181: Amyloid beta oligomers involved in cognitive impairment by ngr‐rhoa‐rock pathway mediated inhibition of t‐type calcium channels[J]. Alzheimer's & Dementia, 2019, 15(7S): P305-P305.